



Marktmechanismen und Anreizsysteme bezüglich Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin

- Literaturanalyse und Delphi-Befragung -

Schlussbericht

Ulrich Frick ^{1,2}

Michelle Dey ¹

Andreas Wenger ¹

Jakob Manthey ³

Jürgen Rehm ^{3,4,5}

unter Mitarbeit von Stefan Krischker

¹ Schweizer Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung, Universität Zürich

² HSD University of Applied Sciences, Köln

³ Epidemiological Research Unit, TU Dresden

⁴ Institute for Mental Health Policy Research, CAMH, Toronto

⁵ Professor and Chair, Addiction Policy, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto (UofT), Canada

Im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)

Mai 2018

Impressum

Vertragsnummer: 17.002324 / 304.0001 / - 1217/1

Laufzeit: 12.06.2017 – 30.04.2018

Leitung im BAG: Corinne Corradi
(Projektleitung Umsetzung StAR im Humanbereich)

Koordination: Sarah Werner, Ecoplan AG

Zitiervorschlag:

Frick U., Dey M., Wenger A., Manthey J., Rehm J. (2018) Marktmechanismen und Anreizsysteme bezüglich Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin. - Literaturanalyse und Delphi-Befragung - Forschungsbericht No. 384 aus dem Schweizer Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF, Zürich, im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit.

Werte Leserin, werter Leser

Zuallererst möchten wir uns ein wenig entschuldigen für das Sprach-„Krüsimüsi“, das insbesondere beim Bericht über die Verhandlungen des Delphi-Workshops in den Abbildungen einerseits, aber auch dann im Diskussionsverlauf andererseits Eingang in die Studie gefunden hat.

Es ist nicht unserer persönlichen Vorliebe für „Denglish“ oder „Germish“ zuzuschreiben, dass wir an verschiedenen Punkten der Befragung und Diskussionen ins Englische gewechselt haben, sondern dies entsprach dem ausdrücklichen Wunsch einiger Experten/innen. Da wir von Seiten des ISGF weitaus besser ins Englische als ins Französische wechseln konnten, hat sich diese Vorgehensweise ganz pragmatisch als die unkomplizierteste Verständigungsmöglichkeit gezeigt.

Wir bedanken uns bei Corinne Corradi vom BAG, und bei Sarah Werner von der Ecoplan AG, die als begleitende Projektkoordinatorin tätig war. Beide haben uns engagiert und hilfreich bei vielen organisatorischen Hürden dieses Projektes unterstützt und haben sich als verständnisvolle und jederzeit faire Partnerinnen erwiesen. Herzlichen Dank!

Als Spezialisten für Public Health, Befragungsmethodik und Metakognitionen über Expertenwissen übernehmen wir die Verantwortung für alle methodischen Fehler, die in diesem Bericht möglicherweise verblieben sein sollten. Für alle klinisch-medizinischen bzw. mikrobiologischen Details, die wir ungenügend oder vielleicht sogar miss-verstanden haben, bitten wir die Experten/innen des Delphi-Workshops um Verzeihung, wenn wir ihre Richtigstellungen unpräzise aufgenommen haben sollten. Wir sind immerhin davon überzeugt, dass der Abruf von Expertenwissen auch möglich ist (bei geeigneter Methodik), wenn man (wie wir) selber wenig spezifische inhaltliche Expertise für die Thematik einbringt. Wir danken allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern des Delphi-Verfahrens (unabhängig von der Möglichkeit, am Stichtag vor Ort in Bern präsent sein zu können) für ihre Bereitschaft, sich auf dieses interdisziplinäre Abenteuer mit uns eingelassen zu haben! Wir durften Vieles lernen aus dieser Studie!

Lesehinweis: Berufsrollen etc. ohne konkret angesprochene Personen wurden zur leichteren Lesbarkeit in ausschliesslich männlicher Form angesprochen. Wo konkrete Personen als Handelnde gemeint sind, haben wir die Variante „Ärzte/innen“ gewählt, um darauf hinzuweisen, dass Personen beiderlei Geschlechts gemeint sind.

Zürich, Köln, Dresden, Toronto im April 2018

Die Autorin und Autoren

Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum bzw. Antibiotika
ASP	Antimikrobielles Stewardship Programm
BAG	Bundesamt für Gesundheit
CDC	Center for Disease Control and Prevention (US Bundesbehörde)
CDSS	Computerized Decision Support System
CI	Confidence Interval (95%)
CPOE	Computerized Physician Order Entry
CRE	Carbapenem resistente Enterobakterien
CRP	C-reaktives Protein
DDD	Daily defined dose
DRG	Diagnosis Related Group
EW	Einwohner
FFS	fee-for-service (Abrechnungsmodus = Einzelleistungsvergütung)
GP	General Practitioner (Allgemeinarzt)
IT	Informationstechnologie
MW	Mittelwert
MRSA	Multiresistenter Staphylococcus aureus
OR	Odds Ratio
OTC	over the counter (frei verkäufliches Medikament)
PCT	Procalcitonin Test
PPS	Prospective Payment System
PPP	Public Private Partnership
RR	Relatives Risiko
TAU	Treatment as usual
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken

Executive Summary (Deutsch)

Die Studie zu Marktmechanismen und Anreizsystemen beschäftigt sich mit Möglichkeiten, die Resistenzbildung bei Antibiotika (AB) zu minimieren. Relevante Strategien dazu sind einerseits die Senkung des Verbrauches von AB in der Humanmedizin, andererseits der zielgenauere Einsatz von AB dort, wo er notwendig ist. Ziel für diese Studie ist die Priorisierung von Interventionsstrategien und Massnahmen über unterschiedliche Themenfelder hinweg.

Stand der Literatur über Anreizsysteme / Massnahmen

Einflussfaktoren auf AB-Verbrauch und Resistenzen können in fünf Gruppen unterteilt werden nach dem gesellschaftlichen Level, auf dem sie angesiedelt sind: Auf *individuellem Level* wird das Entscheidungsverhalten von AB-verschreibenden Ärzten/innen untersucht und beeinflusst, aber auch Erwartungshaltungen von Patienten/innen (oder Eltern), die zum AB-Konsum beitragen. Auf der *Ebene von Organisationen* stehen Handlungsabläufe in der Gesundheitsversorgung im Fokus. Die Zusammenarbeit unterschiedlicher Versorger im Hinblick auf AB-Gebrauch oder Resistenzbildung wird im nächst-höheren Level von *Netzwerken* untersucht. Staatliche Regulierungen oder zwischenstaatliche Übereinkommen mit Relevanz für AB-Verbrauch sind auf der *Ebene politischer Entscheidungen* anzusiedeln. Am generellsten und schwierigsten mess- wie beeinflussbar sind allgemeine soziale Normen und Einstellungen über die Angemessenheit von AB-Therapien auf dem *gesellschaftlichen Level*.

Für individuelle Entscheidungen existieren psychologische Theorien (am prominentesten: Theory of Planned Behavior), die aber bislang in die verschiedenen Interventionsstrategien noch zu wenig Eingang gefunden haben. Auf allen anderen Ebenen ist pragmatisch nur die Unterscheidung nach Befähigungsfaktoren („*enabling*“) versus Kontrollfaktoren („*enforcing*“) gebräuchlich. Die Evidenzlage, d.h. die Quantität und Qualität von Studien zur geplanten Beeinflussung eines Faktors für den AB-Gebrauch bzw. die Resistenzbildung, schwankt stark. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche konnten zunächst 587 Publikationen in wiss. Datenbanken identifiziert werden, von denen aber nur rund 47% auch quantifizierende Angaben (im weitesten Sinn) über die jeweiligen Effekte darstellten (n=278). Weil das Themenfeld ‚AB-Resistenzen‘ seit der Verabschiedung der diesbezüglichen Global Strategy der Weltgesundheitsorganisation (2001) eine extreme Steigerung des wissenschaftlichen und publikatorischen Interesses erfahren hat, wurden die bis Juli 2017 recherchierten Artikel im April und Mai 2018 bei der Abfassung dieses Studienberichts einem Update unterzogen. Dies führte zu einer substantiellen Erweiterung der verwendeten Literatur¹. Auf dem Level *individueller Entscheidungen* wurden auf Seite der Behandelnden vor allem Ausbildungsstand und Einstellungen von Ärzten/innen als in Fortbildungen und via personalisiertem Feedback beeinflussbare, verbrauchssenkende Grössen erkannt. Vor allem aktivierende Lernmethoden zeigten sich wirksam. Für die Schweiz existiert

¹ Es wurden 294 weitere Artikel in die Datenbank aufgenommen, davon 80 weil sie nach Juli 2017 erschienen sind, und 214, weil sie im Zuge der schriftlichen Ausarbeitung im Schneeballsystem via Handsuche oder durch weitere Recherchen Relevanz für den Bericht ergaben.

aber keine Übersicht über notwendige Fortbildungsbedarfe. Ein unmittelbares Feedback zur geplanten Verschreibung eines AB (z.B. über Computer-unterstützte Entscheidungshilfen) senkt die AB-Verschreibungs-häufigkeit vor allem dann, wenn ein hohes Ausgangsniveau vorliegt. Feedback bei schwierigen, mit hoher Unsicherheit behafteten Indikationsstellungen führt zwar ebenfalls zu einem einheitlichen Vorgehen, kann aber dysfunktional sein. Die zeitnahe Verfügbarkeit von „point of care“-Tests verringert diese Unsicherheit und wirkt klar verbrauchssenkend über verringerte Indikationsstellung und verkürzte Behandlungsdauer. Im Umgang mit Patienten/innen, die AB-resistente Erreger tragen oder an ihnen erkrankt sind, ist die individuelle Disziplin bei der Handhygiene durch die Behandelnden ein sehr wichtiger Baustein zur Infektionskontrolle, und so mittelbar Einfluss-gebend auf die AB-Verschreibungen bei dritten, bislang nicht infizierten Patienten/innen.

Von der Seite der Behandelten her zählt zu den individuellen Faktoren zur Senkung des Risikos für Resistenzenbildung vornehmlich das Einhalten der Medikationsstrategie (Dauer, Dosierung) beim AB-Einsatz („Patientencompliance“). Dies ist vom medizinischen Erkenntnisstand her unumstritten, aber von der konkreten Datenlage her unzureichend in der Auswirkung auf Resistenzen untersucht. Die Bereitschaft von Eltern, ggf. mit dem Einsatz von AB bei Infekten noch eine mit dem Arzt/ der Ärztin vereinbarte Frist abzuwarten („delayed prescription“) senkt bei kindlichen Infekten (obere Atemwege, Otitis media) den Einsatz von AB, stösst aber bei den Ärzten/innen oft auf wenig Gegenliebe, weil diese an der Entscheidungskompetenz und Compliance der Patienten/innen bzw. Eltern zweifeln. Eine intensiviertere, und stärker die Patienten/innen in die Indikationsstellung mit einbeziehende Kommunikation zwischen Behandlern und Behandelten kann den AB-Verbrauch schon dadurch senken, dass vermeintliche oder tatsächliche Erwartungshaltungen zur AB-Verschreibung auf Patientenseite adäquat thematisiert und ggf. korrigiert werden können. Schulungen zur besseren Kommunikation senken den AB-Verbrauch, insbesondere beim gleichzeitigen Einsatz von Schnelltests.

Auf dem *Level von Organisationen* und ihrer Handlungsabläufe ist die Erstellung und Umsetzung von Richtlinien zur AB-Verschreibung anzusiedeln. Dies trägt klar dazu bei, die Indikationsstellung zur AB-Behandlung zu vereinheitlichen; - ob der AB-Verbrauch dadurch gesenkt werden kann, hängt ab vom bestehenden Ausgangsniveau und der inhaltlichen Ausgestaltung. Richtlinien sind wirksamer, wenn sie spezifisch für die betreffende Institution erstellt wurden und nicht nur Zielvorgaben formulieren, sondern auch verhaltensnahe Vorschläge zur Umsetzung beinhalten. Zur Steuerung der Leitlinienvorgaben ist ein Feedback über die Verschreibungsgewohnheiten auf aggregiertem Niveau (Zeitfenster, Stationen, u.ä.) sinnvoll und v.a. innerhalb von Stewardship-Programmen wirksam. Als logistische Voraussetzung für eine Steuerung haben sich moderne IT-Instrumente zur Verbesserung des innerinstitutionellen Informationsflusses als bedeutsam und vorteilhaft erwiesen. Verantwortlichkeiten bei der Umsetzung von AB-Richtlinien bei einem spezialisierten Beauftragten oder in einem besonderen, interdisziplinären Team zu bündeln, bringt Verbesserungsmöglichkeiten beim Verbrauch wie bei der Therapiedurchführung mit sich. Anfängliche Hoffnungen, durch ein vereinheitlichtes, simultanes Auswechseln der primären AB-Präparate („cycling“) die Resistenzbildung zu minimieren, konnten sich dagegen nicht bewahrheiten. Verfügbarkeitseinschränkungen für Medikamente (z.B. über Vorschriften

zur sog. „prior authorization“ bei der Verschreibung oder via bürokratische Hürden) sind im Anwendungsbereich von AB wenig beforscht, bei widersprüchlichen Ergebnissen und eher geringen Effektgrößen. Beim Auftreten von Infektionen, die von resistenten Pathogenen hervorgerufen werden, hat sich gezeigt, dass theoretisch sinnvolle Massnahmen zur Isolierung und Eindämmung der Ausbreitung auf der Verhaltensebene (von Mitarbeitenden und Besuchern) an Grenzen ihrer Durchsetzbarkeit gelangen, und daher keinen besonderen Patientennutzen bringen.

Werden die institutionsbezogenen Informationen zur Erreger-Epidemiologie und zu Resistenzen mit den Daten anderer Institutionen möglichst flächendeckend verknüpft, dann ist zwar begrifflich die *Ebene von Kooperationsbezügen und Netzwerken* berührt von dieser Massnahme. Auf dem jeweiligen Organisationslevel obliegt es aber z.B. den Spitälern, aus dieser verbesserten Datenlage geeignete Handlungsempfehlungen abzuleiten. Je spezifischer die Aussagen einer solchen „active surveillance“ für die betreffende Institution sind, umso vorteilhafter hat sich dies für den AB-Verbrauch und die Präparateauswahl erwiesen. „Antimicrobial Stewardship Programme“ sind eine empirisch gut bewährte Massnahme ebenfalls im Übergangsbereich von Institutionen und Netzwerken, und haben sich besonders wirksam immer dann gezeigt, wenn sie interdisziplinär nicht nur von der Ärzteschaft getragen wurden.

Auf dem *Level politischer bzw. legislatischer Entscheidungen* im Umgang mit AB-Verschreibungen wird versucht, durch regulatorische Eingriffe eine Senkung des Verbrauchs zu erreichen, beispielsweise durch einen geänderten Dispensationsmodus von AB-Tabletten im ambulanten Sektor als Abgabe genau abgezahlter Stückzahlen (möglicherweise moderat effektiv, bei gegenwärtig eher geringer Evidenz). Ein Verbot der Selbstdispensation von AB durch Arztpraxen hat sich international als wirksame Massnahme zur Verbrauchssenkung erwiesen, in der Schweiz liegen Studien vor, die von höheren AB-Rezeptzahlen bei selbstdispensierenden Praxen berichten.

Dagegen ist nicht von Effekten einer höheren Zuzahlung (out of pocket) für AB auszugehen, da bislang diese Massnahme vor allem in Gesundheitssystemen ohne ausreichenden Versicherungsschutz der Patienten/innen wirksam eingesetzt wurde. Eine staatliche oder überstaatliche (WHO, EU etc.) verstärkte Unterstützung von Forschungsbemühungen fokussiert derzeit einseitig auf die Zulassung neuer AB und die dazu notwendigen Anreizmechanismen für Pharmafirmen. Verstärkte mikrobiologische und/oder Pathogen-epidemiologische Forschung, oder zu Impfstoffen findet weniger Aufmerksamkeit. Die Wirksamkeit von Forschungsanstrengungen kann qua se nicht sicher vorausgesagt werden, auch nicht aus Erfahrungen in ähnlichen Forschungsfeldern. Somit ist auch die Priorisierung dieser Massnahme schwierig.

Die allgemeine *Ebene von Sozialen Normen und Einstellungen* gegenüber dem Einsatz von Antibiotika wird erreicht von Strategien, die auf eine allgemeine Bewusstseinsbildung zum Resistenzenproblem zielen (z.B. massenmediale Kampagnen). Deren Effektivität ist bislang unbekannt, weil Interventionen zumeist nicht isoliert, sondern im Paket mit institutionsbezogenen Massnahmen oder bei Einzelpraxen angesiedelten Aufklärungs- und anderen Massnahmen eingesetzt wurden. Das Design solcher Kampagnen ist bislang zumeist theoretisch schlecht fundiert und nicht an bekannten Faktoren zur Verhaltensmodifikation ausgerichtet.

Nützlichkeitsurteile von Experten/innen

Wegen der grossen inhaltlichen Heterogenität der diversen Marktmechanismen und Anreizstrukturen und der starken Spreizung ihres Ansatzpunktes auf unterschiedlichen Ebenen ist eine traditionelle Bewertung des relativen Nutzens der Massnahmen (z.B. über Meta-Regressionen) nicht zielführend. Daher wurde ein *mehrstufiges Delphi-Verfahren* mit Urteilsbildung durch relevante Experten/innen (mit unterschiedlichem Wissens- und Erfahrungshintergrund) eingesetzt. Beurteilt wurden 21 Massnahmen respektive Interventionsstrategien, die aufgrund der Literaturanalyse wie aus theoretischen Erwägungen ausgewählt wurden.

In der ersten Stufe entschieden getrennt und ohne Zeitdruck arbeitende n=17 Experten/innen in sogenannten „Ranking-Tasks“ anhand von jeweils 10 zufällig zusammengestellten Interventionsquartetten über die relative Bedeutung von vier aus 11 häufig beschriebenen Massnahmen/paketen (Korb 1). Diese Aufgabenbegrenzung erfolgte zur Vermeidung von verfälschenden Ermüdungseffekten. Diese Online durch ein spezifisch entworfenes Befragungstool erhobenen Daten resultierten (aufgrund einer Zufallsauswahl von Vergleichsaufgaben) in 1785 bis 1914 Urteilen, in denen jede Massnahme gegenüber den übrigen 10 Massnahmen in einem Paarvergleich beurteilt wurde. Zugleich beurteilten die Experten/innen 10 weitere Interventionsstrategien (Korb 2) mittels sogenannter Magnitude-Skalierung, also einer Abschätzung des Nutzens der Strategie auf einer Visuell-Analog-Skala (VAS) von 0 („kein Nutzen“) bis 100 („maximal vorstellbarer Nutzen“). Zur Vermeidung von Positions- und Reihungseffekten wurden diese 10 Strategien ebenfalls systematisch variiert in ihrer Darbietungssequenz. Zwei dieser zehn VAS-Daten pro Experte waren Retest-Messungen mit Strategien aus Korb 1. Dies diente der Validitätsprüfung der Urteilsbildung und als Brückeninformation für eine spätere gemeinsame Skalierung der beiden Körbe.

Als zweite Stufe des Delphiverfahrens wurden die Ergebnisse statistisch aufbereitet und heterogene Urteile in der Diskussion in einem face-to-face Treffen im Workshop (Januar 2018) den Teilnehmer/innen erläutert. In Plenumsdiskussionen und in kleineren Arbeitsgruppen wurden begriffliche Missverständnisse geklärt, notwendige Differenzierungen bei der Beurteilung der Wirksamkeit dieser Strategien festgehalten, und solchermassen modifizierungsbedürftige Strategien in einer Zweitschätzung von allen Teilnehmenden erneut bewertet. In freier Diskussion wurden zudem Ergänzungshinweise der Experten/innen zu weiteren Strategien, bzw. zur Interpretation von Wirkungs-beeinflussenden Aussenbedingungen zusammengetragen und protokolliert. Den Abschluss des Workshops bildeten Vorschläge der Experten/innen zur Bündelung von Massnahmen in aus ihrer Sicht sinnvolle Meta-Strategien bzw. „policies“.

Die dritte Stufe des gewählten Delphi-Verfahrens bildete eine erneute Befragung (mittels VAS-Skalierung wie auch mittels Ranking-Task) der Teilnehmenden zu ihrer Einschätzung, was die formulierten Meta-Strategien ihrem Urteil zufolge an Nützlichkeitswert für die Senkung des AB-Verbrauchs bzw. zur Eindämmung von Resistenzenbildung bieten können. Auch wurden sie gebeten, die Machbarkeit (politische Durchsetzbarkeit, Möglichkeiten zur technischen Umsetzung, Finanzierung, etc.) zwischen den Polen 0 (*nicht umsetzbar*) und 100 (*ohne Einschränkung umsetzbar*) einzuschätzen. Die Befragung erfolgte (um zum Vorgehen während des Delphi-

Workshops identisch zu bleiben) via Paper-pencil-Fragebogen. Vermutlich weil der Zeitabstand zwischen Workshop (Ende Januar) und Drittbefragung (Mitte März 2018) aus Krankheitsgründen grösser war als ursprünglich geplant, haben auf diese dritte Befragung nur ein Drittel der Workshop-Teilnehmenden geantwortet, so dass die Ergebnisse eine geringere empirische Fundierung beanspruchen können.

Das Paket 1 „*Massnahmen im klinischen Bereich bei Prävention und Therapie von Infektionen*“² wurde sowohl hinsichtlich Wirkung wie auch Machbarkeit vor die beiden anderen Pakete gerückt. Am schlechtesten umsetzbar und auch in der Wirkung am geringsten galt den Experten/innen das Paket 2 „*Massnahmen im Bereich wirtschaftlicher und informationstechnologischer Rahmenbedingungen*“³. Dazwischen liegt das Paket 3 „*Massnahmen bei der Formulierung und Umsetzung von Leitlinien*“⁴, wiederum sowohl hinsichtlich Nutzenwert wie hinsichtlich Machbarkeit. In der Magnitude-Skalierungsmethode überholt dieses Paket 3 mit den Leitlinienbezogenen Einzelstrategien das „klinisch/therapeutisch“ orientierte Paket 1 relativ knapp beim erwarteten Nutzen, aber nicht bei der eingeschätzten Machbarkeit.

In der kritischen Einordnung der hier eingesetzten Methodik eines mehrstufigen Delphi-Verfahrens ergaben sich grosse Ähnlichkeiten mit dem Vorgehen, das die WHO bei der Priorisierung der Forschung zu AB-resistenten Bakterien jüngst eingesetzt hat.

Fazit und Empfehlungen

Die Schweiz verfolgt mit den von Swissnoso, dem Verein ANQ, der Stiftung Patientensicherheit und dem Universitätsspital Genf getragenen Massnahmen zum Monitoring von Wundinfektionen, von im Spital erworbenen Infektionen der Harnwege, sowie der Erhebung der Punktprävalenz von „healthcare-associated infections“ bereits heute wichtige Strategien zur Verbrauchsenkung von Antibiotika. Die Formulierung von Richtlinien für den AB-Einsatz durch die beiden Fachgesellschaften Swiss Society for Infectious Diseases und Swiss Society for Microbiology steht vor dem Abschluss, und kann dann Eingang finden in a) die bei Swissnoso in Arbeit befindlichen Empfehlungen zum Umgang mit resistenten Pathogenen im Spital, und b) in die Erarbeitung von Modulen für Antimicrobial Stewardship Programme ebenfalls durch Swissnoso.

Alle diese Schritte sind aus Sicht der Studienergebnisse sinnvoll und sollten weiterhin betrieben werden. Für Isolierungs- und Eindämmungsmassnahmen kann aus den Studienergebnissen zudem gefolgert werden, dass die Einbeziehung von sozial- und verhaltenswissenschaftlicher Expertise sinnvoll ist zur Erhöhung der Effektivität von Infektionskontrollmassnahmen. Aus einer Zusammenschau der Beurteilung von Interventionsstrategien beim Delphi-Verfahren und den in der wissenschaftlichen Literatur berichteten Effekten derselben Strategien werden die drei erstgereihten Strategien zur intensivierten Umsetzung empfohlen:

2 Besteht aus: rigorous containment, vaccination, shared decision making, active surveillance (zur Definition vgl. Abschnitt 3.4 dieses Berichts)

3 Besteht aus: ökonomische Anreize für neue AB, Angleichung der Preise von Breitband- und spezifischen AB, verbesserte IT-Struktur für active surveillance, verbesserte interinstitutionelle Datenverknüpfung für Verläufe auf Patientenlevel (vgl. Abschnitte 5.1 und 5.2 dieses Berichtes).

4 Besteht aus: Weiterentwicklung Verschreibungsrichtlinien, point of care Tests, post-prescription feedback, spezifischer AB-Beauftragter pro Institution (vgl. Abschnitt 3.4 dieses Berichts).

1. **Verstärkter Einsatz von „point of care“-Tests.** Die grössten Barrieren für einen verstärkten Einsatz von Schnelltests (C-reaktives Protein oder Procalcitonintest PCT) ergeben sich über die Kosten. Einerseits ist der Procalcitonintest nicht auf der Liste der von der obligatorischen Krankenversicherung zu erstattenden Praxisleistungen, andererseits liegt das Preisverhältnis beider Tests zwischen der EU und der Schweiz teilweise bei 1:10. Hierzu werden verschiedene staatliche Eingriffe empfohlen, um die Tests auch ökonomisch verfügbar zu gestalten.
2. **Unmittelbares Feedback zur Verschreibung** von AB (d.h. Rückmeldung zur Indikation und/oder Dosierung eines bestimmten Medikaments sowie über potenzielle Wechselwirkungen schon zum Zeitpunkt der Rezeptausstellung): Zur Vorbereitung dieser wirksamen Massnahme zur Verbrauchssenkung sind einerseits IT-Voraussetzungen zu schaffen. Besonders im (für AB-Verschreibungen sehr wichtigen) ambulanten Sektor ist hier wegen der Heterogenität der Systeme mit Schwierigkeiten zu rechnen. Andererseits sollten zukünftig kognitiv-psychologische Erkenntnisse beim Feedback umgesetzt werden, die gegenwärtig in der CH noch nicht im Rahmen der beiden Nationalen Forschungsprogramme bearbeitet wurden/werden.
3. **„Active Surveillance“:** Erste Schritte zu einer kleinräumigen Erfassung der Infektionssituation wie der epidemiologischen Lage bei den Erregern wurden vom BAG mit der Einführung einer Meldepflicht bestimmter resistenter Erreger gesetzt. Jedoch ist nicht zuletzt für die Einspeisung aktueller Daten in ein unmittelbares AB-Verschreibungsfeedback notwendig, die Datenbasis deutlich zu verbreitern. Eine deutliche Ausweitung der Leistungen und autoritativen Kompetenzen von *anresis* wird empfohlen.

Zwei weitere Massnahmen werden empfohlen, weil sie einerseits eine erhebliche Breitenwirkung entfalten können über das Versorgungssystem hinaus und andererseits zur Sicherung der Nachhaltigkeit bereits gesetzter Schritte sinnvoll sind.

4. **Impfungen:** Für das Personal in Gesundheitseinrichtungen wird die Überprüfung und ggf. Ausweitung einer Impfpflicht gegen bakterielle wie virale Erreger empfohlen, weil sie sowohl als Arbeitsschutzmassnahme bei resistenten Erregern wirkt, wie auch der Kontrolle nosokomialer Infektionen bei den Patienten/innen. Für die Allgemeinbevölkerungen sind verstärkte Impfungen ebenfalls empfehlenswert, sollten aber auf freiwilliger Basis angeregt werden.
5. Zu dieser vierten Empfehlung (Impfungen), aber auch zur Akzeptanz der obigen Massnahmen, zur Compliance-Förderung bei Patienten/innen und zur Reduktion der Patienten-seitigen Nachfrage nach AB ist eine verstärkte **Bewusstseinsbildung in der Bevölkerung** notwendig. Sie sollte durch geeignete massenmediale Kampagnen betrieben werden, die sich durch klare Kernbotschaften an wohldefinierte Zielgruppen in geeigneten Kanälen richten.

Executive Summary (English)

This study on market mechanisms and incentive systems deals with ways to minimize resistance to antibiotics (AB). While most intervention strategies aim to reduce the consumption of ABs in human medicine, others are directed at targeting AB use to where it is most needed. The aim of this study is the prioritization of intervention strategies.

Review of the literature on incentive systems / measures

There are many individuals involved in influencing AB consumption and resistance, and these can be divided into five levels of social organization, beginning with the individual level comprised of patients and healthcare practitioners, and culminating with the broadest level, the societal level.

1. Individual level
2. Organizational level
3. Network level
4. Political level
5. Societal level

At the *individual level*, decision-making behavior of AB-prescribing physicians is examined, as well as the expectations of patients (or patients' parents), both of which contribute to AB consumption. At the *organizational level*, the focus is on healthcare procedures. At the *network level*, the cooperation of different suppliers with regard to AB use or resistance formation is considered. At the *political level*, government regulations or intergovernmental agreements pertaining to AB consumption is based on political decisions. At the highest level, the *societal level*, the most general and difficult one to measure or to influence, relates to general social norms and attitudes about the appropriate use of AB therapies.

For individual decisions of practitioner and patients, psychological theories have been put forth (most prominently, the Theory of Planned Behaviour), but so far these have not received enough attention to be included in intervention strategies. At all other levels, only the broad distinction between empowerment and control (enforcement) is customary and will help in classifying measures. The evidence (i.e., the quantity and quality of studies of the intended influence on a factor influencing AB use or resistance formation) varies widely.

As part of a systematic literature review, 587 journal articles were identified. Of these, only 47% quantified (in the broadest sense) their respective effects (n = 278). Because the topic of AB resistance has garnered substantial scientific and public interest since the adoption of the Global Strategy of the World Health Organization (2001), which is still increasing, the initial literature search done in July 2017 for this review was updated in both April and May of 2018, leading to a substantial increase in the literature included.

At the *level of individual influencing factors*, treating physicians recognized that training and attitudes of physicians could be influenced through education and personalized feedback. The use of activating learning methods for education was particularly effective. For Switzerland, however, there is currently no overview of training requirements. Immediate feedback on the planned prescription of an AB (for example via computer-assisted decision support) has been shown to lower the AB prescription frequency, especially when a high baseline level is present.

The provision of feedback in difficult indications with high uncertainty leads to a consistent approach, but may still not be optimal. The timely availability of "point of care" tests reduces uncertainty and reduces consumption by decreasing the number of indications and shortening treatment duration. In dealing with patients who carry AB-resistant pathogens or suffer from them, hand hygiene by the treating physician is a very important element of infection control, and also indirectly influences the need for AB prescriptions in previously uninfected patients.

Another individual level factor for potentially reducing the risk of developing resistance is patient adherence or compliance to the AB medication strategy (duration, dosage). This has been included in the generally accepted body of medical knowledge but the effect on AB resistance has not been thoroughly empirically researched.

The willingness of parents to wait for an agreed-upon deadline with the doctor ("delayed prescription") also reduces AB use in children (e.g., for upper respiratory tract or otitis media infections). However, such strategies are often not favoured by doctors, as they often doubt the decision-making competence and compliance of patients or parents.

Communication between practitioners and patients can reduce AB consumption by tempering patient expectations for AB prescriptions. Training practitioners to better communicate with patients reduces AB consumption, especially when used in tandem with rapid testing.

At the *organizations level*, the creation and use of guidelines for AB prescribing would standardize the indication for AB treatment. Depending on the actual formulation within the new guidelines, AB consumption could thereby be reduced. Policies are more effective if they have been created specifically for the institution concerned and if they not only formulate targets but also include behavioural proposals for implementation. To optimize guidelines, feedback on the prescribing habits at an aggregate level (time windows, wards, etc.) makes sense, in particular when used as part of stewardship programs.

Modern IT tools for improving the intra-institutional flow of information have also proven to be significant and advantageous in ensuring that guidelines are being followed. Bundling responsibilities in the implementation of AB guidelines with a specialist representative or in a special interdisciplinary team brings with it opportunities for improvement in terms of consumption as well as in the implementation of therapy. However, initial hopes of minimizing the formation of resistance through a unified, simultaneous replacement of the primary AB preparations ("cycling") could not be proven. Availability restrictions for medications (for example, prior authorization for prescriptions or bureaucratic hurdles) are poorly understood in the scope of AB, with conflicting results and rather small effect sizes. The emergence of infections caused by re-

sistant pathogens has shown that theoretically meaningful measures to isolate and control the spread at the behavioural level (of employees and visitors) are reaching their limits, and thus do not bring any particular patient benefit.

If the institution-related information on pathogen epidemiology and resistance is linked as comprehensively as possible with the data of other institutions, then the *level of cooperation within networks* is affected. At the respective organizational level, however, it is incumbent upon hospitals, for example, to derive appropriate recommendations for action from this improved data. The more specific the statements of such "active surveillance" are for the institution in question, the more advantageous it is for AB consumption and drug selection. "Antimicrobial Stewardship Programs" are an empirically well-proven measure also in the area between institutions and networks, and have proven to be particularly effective whenever they are interdisciplinary and not only supported by the medical profession.

At the *political level*, involving legal decisions dealing with AB prescriptions, attempts have been made to achieve a reduction in consumption through regulatory interventions. For example, efforts at changing the dispensing mode of AB tablets to outpatients to deliver precisely counted numbers of pills, are possibly moderately effective, although there is currently rather limited evidence for this. A ban on the self-dispensation of AB by medical practices has proven to be an effective measure to reduce consumption internationally, with some potentially corroborating evidence from Switzerland, that self-dispensing practices had higher AB usage. Increasing out-of-pocket charges for AB as a disincentive cannot be relied upon as a general measure since this measure has been used effectively largely in health systems without sufficient insurance coverage for patients.

State or supranational (WHO, EU, etc.) increased support for research efforts is currently focused on the approval of new ABs, providing incentive mechanisms for pharmaceutical companies. Increased microbiological and/or pathogen epidemiological research and vaccines receive far less attention. However, the success of research efforts cannot be reliably predicted, and therefore not quantified within an attempt to prioritize different measures.

The final level, that of *social norms and attitudes* towards the use of antibiotics, is achieved by strategies aimed at general awareness of the resistance problem (e.g., mass media campaigns). Their efficacy and effectiveness are unknown because interventions have, for the most part, not been used in isolation, but packaged together with institutional-related measures or information. The design of such campaigns has largely been poorly founded theoretically and not geared to known factors for behavioural modification.

Utility judgments by experts

Due to the heterogeneous nature of the various market mechanisms and incentive structures and the widespread nature of their approach at different levels, a traditional assessment of the relative utility of the measures (for example via meta-regressions) is not effective. Therefore, a multi-level Delphi process with judgment by relevant experts (with different knowledge and ex-

perience background) was used. Twenty-one measures or intervention strategies were selected on the basis of the literature analysis as well as for theoretical reasons.

In the first stage, separately and without time pressure, $n = 17$ experts decided in "ranking tasks" on the basis of 100 randomly assembled intervention quartets on the relative importance of four of 11 frequently described measures / packages (Basket 1). This limitation of comparing 4 measures per judgement was done to avoid bias introduced by fatigue. These data were collected online through a specifically designed survey tool and resulted in 1785 to 1914 judgments in which each measure was judged against the other 10 measures in a paired comparison. At the same time, the experts assessed 10 further intervention strategies (Basket 2) using magnitude scaling (i.e., an estimate of the benefit of the strategy on a visual-analog scale (VAS) from 0 ("no benefit") to 100 ("maximum perceivable benefit")). To avoid positional and ranking effects, these strategies were systematically varied in their performance sequence. Two of these ten VAS tests were retest measurements using Basket 1 strategies. This served to assess the validity of judgment across different methodology and bridge information for later co-scaling of the two baskets.

As a second step in the Delphi process, the results were statistically analyzed and differing judgments discussed in an in-person meeting (workshop January 2018). In plenary discussions and in smaller working groups, conceptual misunderstandings were clarified, differences in the assessment of the effectiveness of these strategies were recorded, and strategies reassessed by all participants in a second appraisal. In addition, supplementary information from the experts on further strategies or the interpretation of external influences were compiled and recorded in a free discussion. The workshop concluded with proposals by the experts to bundle measures into meta-strategies or "policies" they considered useful.

The third stage of the Delphi process was a revised survey (using visual analog scaling as well as a Ranking Task) for the participants to assess which meta-strategies were most useful for the reduction of AB consumption or could provide for the containment of resistance formation. Participants were also asked to assess the feasibility (political feasibility, technical implementation, funding, etc.) with scale ends of 0 ("impossible to implement") and 100 ("can be implemented fully"). The survey was conducted (to remain identical to the procedure during the Delphi workshop) via a paper-pencil questionnaire. Presumably because the time gap between workshop (end of January) and third-party survey (mid-March 2018) was greater than originally planned due to illness, only one third of the workshop participants responded to this third survey, resulting in some limitations with regard to the empirical basis of results.

In the ranking exercise, Package 1 - "*Clinical Measures in Infection Prevention and Therapy*"⁵ was ranked ahead of the other two in terms of both impact and feasibility. The least feasible and least effective was Package 2 - "*Measures in the area of economic and information technology frame-*

⁵ Consists of the following measures: rigorous containment, vaccination, shared decision making, active surveillance (for definition, see section 3.4 of this report)

work conditions"⁶. In the middle, Package 3 - "*Measures in Formulating and Implementing Guidelines*"⁷, ranked second in terms of both utility and feasibility. Using the Magnitude Scaling method, the guideline-based single-strategy Package 3 outperformed the clinically / therapeutically-oriented Package 1, but only in the expected benefit, but not in the estimated feasibility.

The critical assessment of the methodology used here of a multi-stage Delphi procedure found a very similar approach used recently by WHO to prioritize research on AB-resistant bacteria.

Conclusion and recommendations

Switzerland is already pursuing important strategies with measures taken by SwissNOSO, the ANQ association, the Patient Safety Foundation and the Geneva University Hospital to monitor wound infections, hospital-acquired urinary tract infections and the point prevalence of health-care-associated infections to reduce the consumption of antibiotics. The formulation of guidelines for AB use by the two specialist societies, the Swiss Society for Infectious Diseases and Swiss Society for Microbiology, is nearing completion, and can then be incorporated into a) the SwissNOSO recommendations on how to deal with resistant pathogens in hospitals, and b) the development of modules for Antimicrobial Stewardship programs also by SwissNOSO.

These steps make sense from the perspective of the study results and should continue to be used. For isolation and containment measures, it can also be concluded from the study results that the inclusion of social and behavioural expertise is useful for increasing the effectiveness of infection control measures.

From a synopsis of the evaluation of intervention strategies in the Delphi process and the effects of the same strategies reported in the scientific literature, three primary strategies for implementation are recommended:

1. **Increased use of "point of care" tests.** The biggest barrier to the increased use of rapid tests (C-reactive protein or procalcitonin test PCT) is the cost. Firstly, the procalcitonin test is not on the list of compulsory health insurance benefits, and secondly, this test is 10 times more expensive in Switzerland than in the EU. To allow greater application of this test, government interventions are recommended to make the test more affordable.
2. **Immediate feedback on prescribing ABs.** To prepare for this effective measure to reduce AB use, IT requirements must be met. This is particularly important in the outpatient sector as difficulties can be expected here because of the heterogeneity of the IT systems used. In the future, cognitive-psychological approaches should be integrated in the feedback provided to practitioners; these measures are currently not included in the two National Research Programs.

6 Consists of the following measures: economic incentives for new ABs, alignment of broadband and specific AB rates, improved IT structure for active surveillance, improved interinstitutional data linkage for patient-level outcomes (see sections 5.1 and 5.2 of this report).

7 Consists of the following measures: further development of prescribing guidelines, point of care tests, post-prescription feedback, specific AB representative per institution (see section 3.4 of this report).

3. **Active surveillance.** A small-scale detection of pathogens was set by BAG with the introduction of a reporting obligation for certain resistant pathogens. However, it is necessary to significantly broaden this reporting database. A significant expansion of the services and authoritative competencies of ANRESIS is recommended.

Two other measures are recommended because they can exert a significant broad impact beyond the supply system and they ensure the sustainability of existing steps.

4. **Vaccinations:** It is recommended for healthcare facility staff to review and, if necessary, extend the obligation to vaccinate against both bacterial and viral agents as it acts both as a health and safety measure for resistant pathogens, and as a control of nosocomial infections in patients. Increased vaccinations are also recommended for the public, but should only be encouraged on a voluntary basis.
5. The fourth recommendation (vaccinations), as well as the acceptance of the above-noted measures, the promotion of patient compliance and the reduction of patient-side demand for AB, call for **increased awareness for the public**. This could be achieved via appropriate mass media campaigns that address clear messages to well-defined audiences through appropriate channels.

Résumé (Français)

La présente étude, consacrée aux mécanismes de marché et systèmes d'incitation, traite des possibilités de réduire le développement d'une résistance aux antibiotiques (AB). Diminuer leur utilisation dans la médecine humaine d'une part, et les utiliser de manière plus ciblée lorsqu'ils sont nécessaires d'autre part constituent des stratégies pertinentes à cet effet. Cette étude a donc pour but de définir les mesures et stratégies d'intervention prioritaires dans différents champs thématiques.

Etat de la littérature sur les systèmes d'incitation/mesures

Les facteurs influençant le recours ou la résistance aux AB peuvent être divisés en cinq groupes en fonction du niveau de leur ancrage social: au *niveau individuel*, on examinera le mode de prise de décision des médecins prescripteurs et les influences subies par eux, mais aussi les attentes des patient-e-s (ou de leurs parents), lesquelles contribuent à la consommation d'AB. Au *niveau organisationnel*, l'attention se portera sur les procédures en vigueur dans le système de soins. On y examinera la collaboration entre divers fournisseurs de soins par rapport au recours ou au développement de résistance aux AB, et ce au niveau immédiatement plus élevé des *réseaux*. Quant aux réglementations étatiques ou conventions intergouvernementales importantes pour l'utilisation d'AB, elles se situent au *niveau des décisions politiques*. Enfin, normes et attitudes sociales relatives à l'opportunité de thérapies aux AB, plus générales et le plus difficilement mesurables et influençables, se trouvent au *niveau sociétal*.

Les décisions individuelles font l'objet de théories psychologiques (la plus connue étant la Theory of Planned Behavior) dont il a toutefois été encore trop peu tenu compte jusqu'ici dans les diverses stratégies d'intervention. A tous les autres niveaux, on ne fait pratiquement usage que de la distinction entre facteurs d'aptitude („*enabling*“) et facteurs de contrôle („*enforcing*“). Preuve en est que la quantité comme la qualité des études relatives à l'influence prévue d'un facteur sur le recours, resp. la résistance aux AB fluctuent grandement. Si, dans le cadre d'une recherche documentaire systématique, 597 publications purent être initialement identifiées dans des banques de données scientifiques, seuls 47% d'entre elles fournissaient cependant aussi des données quantitatives (au sens large) sur les effets respectifs du recours ou de la résistance aux AB (n=278). Etant donné que la thématique ‚résistance aux AB‘ a connu une croissance extrême de l'intérêt tant scientifique que publicitaire depuis l'adoption de la Global Strategy y relative de l'Organisation mondiale de la santé (2001), les articles recensés jusqu'en avril 2017 ont fait l'objet d'une mise à jour en avril et mai 2018 à l'occasion de la rédaction du présent rapport d'étude. Ce qui a entraîné un élargissement substantiel de la littérature utilisée.

Au plan des *décisions individuelles*, les soignants ont avant tout considéré le niveau de formation et les opinions des médecins comme étant des dimensions susceptibles de réduire le recours aux AB et d'être influencées lors de formations continues et via un feedback personnalisé. A cet égard, ce sont avant tout les méthodes d'apprentissage activantes qui se sont révélées efficaces. On ne dispose pourtant en Suisse d'aucune vue d'ensemble des besoins de formation nécessai-

res. Un feedback immédiat sur la prescription envisagée d'un AB (p.ex. via les aides à la décision assistées par ordinateur) diminue la fréquence de prescription d'AB avant tout en présence d'un niveau de base élevé. En cas d'indications difficiles entachées d'incertitude élevée, un tel feedback conduit certes à une approche uniforme, mais peut aussi se révéler dysfonctionnel. Le fait de disposer en temps opportun de „point of care tests “ diminue cette incertitude et contribue clairement à abaisser le recours aux AB en réduisant l'indication et en abrégant la durée du traitement. Dans les contacts avec les patientes et patients porteurs d'agents pathogènes AB résistants ou malades de ce fait, la discipline individuelle des soignants en matière d'hygiène des mains constitue un élément déterminant pour maîtriser l'infection, qui influe ainsi indirectement sur les prescriptions d'AB chez des patient-e-s tiers jusqu'ici non infectés.

Du côté des patient-e-s, un des facteurs individuels de réduction du risque de développer une résistance aux AB réside principalement dans le respect de la stratégie de médication (durée, posologie) lors de leur utilisation („compliance du patient“). Bien qu'incontesté du point de vue des connaissances médicales, son effet sur la résistance aux AB a néanmoins été trop peu étudié à partir de données concrètes. La disponibilité des parents à attendre, cas échéant, l'expiration d'un délai convenu avec le médecin avant de recourir aux AB („delayed prescription“) réduit leur utilisation lors d'infections chez l'enfant (voies respiratoires supérieures, otite moyenne), mais reçoit souvent un accueil peu favorable de la part des médecins, du fait que ceux-ci doutent de la compétence décisionnelle et de la compliance des patient-e-s ou des parents. Une communication accrue entre soignants et soignés intégrant davantage les patient-e-s dans la pose de l'indication peut réduire la prise d'AB déjà du simple fait que les attentes supposées ou réelles des patient-e-s en matière de prescription d'AB peuvent être abordées de manière adéquate et, cas échéant, corrigées. La formation à une meilleure communication réduit la prise d'AB, notamment en cas d'utilisation simultanée de tests rapides.

Au *niveau des organisations* et de leurs procédures, la création et l'application de lignes directrices pour la prescription d'AB doivent être instaurées. En effet, cela contribue clairement à uniformiser la pose de l'indication d'un traitement par AB; quant à savoir si la prise d'AB peut s'en trouver réduite, cela va dépendre du niveau de base existant et de la conception de leur contenu. Les lignes directrices sont plus efficaces lorsqu'elles ont été spécifiquement conçues pour l'institution concernée et ne définissent pas seulement des objectifs mais comportent aussi des propositions sur le comportement à adopter pour les appliquer. Un feedback sur les habitudes de prescription – consolidé à un niveau agrégé (fenêtres temporelles, étapes, etc.) - a tout son sens pour contrôler l'application de lignes directrices et se révélera avant tout efficace dans des programmes de "Stewardship". Les outils informatiques modernes se sont révélés pertinents et propice, en tant que condition logistique de pilotage, pour améliorer les flux intra-institutionnels d'information. Concentrer la responsabilité de la mise en œuvre de lignes directrices relatives aux AB entre les mains d'un spécialiste mandaté à cet effet ou d'une équipe interdisciplinaire ad hoc offre la possibilité d'améliorer tant le recours aux AB que le déroulement de la thérapie. En revanche, l'espoir qu'on a pu avoir de minimiser le développement d'une résistance en remplaçant de manière simultanée et coordonnée les préparations primaires d'AB („cycling“) s'est révélé infondé. Compte tenu de résultats contradictoires et d'effets plutôt réduits, les restrictions

d'accès aux médicaments (p.ex. par des réglementations sur les dites „prior authorization“ lors de la prescription ou via des obstacles bureaucratiques) font peu l'objet de recherche dans le champ d'application des AB. Ainsi est-il apparu, lors de la survenue d'infections causées par des agents pathogènes résistants, que des mesures théoriquement pertinentes ayant trait au comportement (du personnel et des visiteurs) et ayant pour but d'isoler et endiguer leur propagation sont d'une applicabilité limitée et ne sont conséquemment d'aucune utilité particulière pour les patient-e-s.

Dès lors que les informations d'une institution sur l'épidémiologie des agents pathogènes et leur résistance aux AB sont fusionnées, si possible à l'échelle nationale, avec les données d'autres institutions, il est ensuite bien compréhensible que le *niveau des rapports de coopération et des réseaux* se trouve affecté par cette mesure. Au niveau de leur organisation respective, il incombe cependant p. ex. aux hôpitaux de tirer de ces données améliorées des recommandations appropriées pour leur pratique. Plus les observations découlant d'une telle „surveillance active“ sont spécifiques à l'institution concernée, plus cela s'est révélé profitable pour la consommation d'AB et le choix des médicaments. Les programmes de gestion des antimicrobiens („Antimicrobial Stewardship Programm“) constituent une mesure ayant aussi fait empiriquement ses preuves dans le domaine de de l'entre-deux des institutions et réseaux, et se sont révélés particulièrement efficaces lorsque, interdisciplinaires, ils n'étaient pas uniquement soutenus par le corps médical.

Au *niveau des décisions politiques ou juridiques* relatives à la prescription d'AB, des tentatives existent de réduire leur consommation par des interventions réglementaires, par exemple en modifiant le mode de délivrance des comprimés d'AB dans le secteur ambulatoire, en n'en délivrant qu'un nombre précisément défini (mesure probablement modérément efficace, au vu du faible niveau actuel de preuves en sa faveur). Interdire la vente d'AB par les cabinets médicaux (propharmacie) s'est avéré être une mesure internationalement efficace pour en réduire la consommation. On note du reste qu'en Suisse des études rapportent que les cabinets pratiquant la propharmacie délivrent un nombre plus élevé d'ordonnances pour des AB.

Par contre, on ne saurait supposer qu'en aient résulté des dépenses („out of pocket“) accrues pour les AB, étant donné que cette mesure a jusqu'ici surtout été introduite, non sans succès, dans des systèmes de santé sans couverture d'assurance suffisante pour les patient-e-s. Le soutien accru apporté par l'Etat ou des organisations supranationales (OMS, UE, etc.) aux efforts de recherche se concentre actuellement unilatéralement sur l'homologation de nouveaux AB et sur des mécanismes incitatifs nécessaires à cet effet pour les entreprises pharmaceutiques. De son côté, le renforcement de la recherche microbiologique et/ou épidémiologique sur les agents pathogènes ou les vaccins bénéficie de moins d'attention. Cela étant, l'efficacité des efforts de recherche ne peut quasiment pas être prédite de manière fiable, y compris sur la base des expériences faites dans des domaines de recherche similaires.

Le *niveau général des normes et attitudes sociales* relatives à l'utilisation d'antibiotiques résulte de stratégies visant à une sensibilisation générale au problème de la résistance aux AB (campagnes médiatiques p. ex.). Leur rentabilité reste cependant inconnue, ces interventions ne n'ayant

pas été implantées isolément, mais déployées en paquet conjointement à des mesures institutionnelles ou dans le cadre de mesures d'information et autres de cabinets individuels. Par ailleurs, la conception de telles campagnes a jusqu'ici manqué de bases théoriques solides et n'est pas orientée sur les facteurs connus de modification du comportement.

Utilité des dites mesures: l'évaluation des expert-e-s

En raison de la grande hétérogénéité des divers mécanismes du marché et structures incitatives ainsi que de l'importante dispersion de leur approche à différents niveaux, une évaluation traditionnelle de l'utilité relative des dites mesures (p. ex. via des méta-régressions) ne permet pas d'atteindre le but visé. Aussi a-t-on eu recours à une *procédure Delphi à plusieurs étapes*, soumise à l'évaluation d'expert-e-s en la matière (aux connaissances et expériences variées). Vingt et une mesures ou stratégies d'intervention furent ainsi évaluées, après avoir été sélectionnées sur la base d'une analyse de la littérature ainsi que de considérations théoriques.

Lors de la première étape, n=17 expert-e-s - travaillant séparément et sans contrainte de temps dans des „Ranking-Tasks“ à l'aide d'à chaque fois 100 groupes de quatre interventions assemblés aléatoirement - ont décidé de l'importance relative de quatre mesures sur 11 mesures/paquets fréquemment décrit-e-s (panier 1). Cette limitation des tâches intervint pour éviter des distorsions dues à la fatigue. Recueillies Online grâce à un outil de sondage spécialement conçu à cet effet, ces données ont fourni entre 1785 et 1914 évaluations dans lesquelles chaque mesure était évaluée par rapport aux 10 autres mesures par le biais de comparaisons par paires. Dans le même temps, les expert-e-s évaluèrent 10 stratégies d'intervention supplémentaires (panier 2) au moyen de l'échelle dite de magnitude, soit en estimant l'utilité de ladite stratégie sur une échelle visuelle-analogique (EVA) allant de 0 („sans utilité,“) à 10 („utilité concevable maximum „). Enfin, pour éviter des effets de position et de halo, les séquences de présentation de ces 10 stratégies ont aussi systématiquement varié. Deux de ces dix données EVA par expert étaient des mesures *retest* utilisant des stratégies du panier 1 de manière à vérifier la fiabilité de l'évaluation et à servir d'information passerelle pour une mise à l'échelle ultérieure conjointe des deux paniers.

La deuxième étape de la procédure Delphi consista à en traiter les résultats statistiques et à expliquer aux participant-e-s certaines évaluations hétérogènes lors d'une rencontre *face-to-face* à l'occasion d'un Workshop (janvier 2018). Discussions en plenum et en petits groupes de travail permirent de clarifier des malentendus conceptuels, comme de confirmer d'inévitables différences dans l'évaluation de l'efficacité de ces stratégies et ainsi de réévaluer, lors d'une seconde évaluation réalisée par l'ensemble des participant-e-s, celles nécessitant une modification. De surcroît, une discussion libre fut l'occasion pour les expert-e-s de livrer des informations complémentaires, dûment consignées, sur d'autres stratégies, resp. sur l'interprétation à donner aux facteurs externes influant sur l'impact de toute stratégie. L'atelier prit fin avec la proposition des expert-e-s de regrouper opportunément, à leur avis, les mesures dans des méta-stratégies ou „policies“.

La troisième étape de cette procédure Delphi consista à consulter à nouveau les participant-e-s (au moyen de l'échelle visuelle analogique EVA et d'un Ranking-Task) sur ce en quoi les méta-

stratégies formulées peuvent à leur avis contribuer - en fonction de l'évaluation de leur valeur utilitaire - à réduire la consommation d'AB ou à endiguer le développement de résistance à leur égard. Ils furent aussi priés d'en évaluer la faisabilité (applicabilité politique, mise en œuvre technique, financement, etc.) entre les pôles 0 (*impraticable*) et 100 (*réalisable sans restriction*). Cette consultation se réalisa via un questionnaire papier-crayon (comme dans la procédure de l'atelier Delphi). Vraisemblablement parce que le laps de temps écoulé entre l'atelier (fin janvier) et la troisième consultation (mi-mars 2018) fut plus important que prévu pour cause de maladie, seul un tiers des participant-e-s à l'atelier répondit à cette troisième enquête, de sorte que les résultats ne peuvent prétendre qu'à un faible fondement empirique.

Lors de leur hiérarchisation, le paquet 1 „*Mesures cliniques de prévention et de traitement des infections*“⁸ fut classé devant les deux autres tant en terme d'impact que de faisabilité. Le paquet 2 „*Mesures dans le domaine des conditions-cadre économiques et des technologies de l'information*“⁹ était le plus difficilement applicable et aussi le moins efficace aux yeux des expert-e-s. Entre deux on trouve le paquet 3 „*Mesures dans la formulation et la mise en œuvre de lignes directrices*“¹⁰ à nouveau en raison tant de leur utilité que de leur faisabilité. Evalué au moyen de la méthode „*Magnitude-Scaling*“, ce paquet 3, s'il surpasse - avec ses stratégies individuelles liées à des lignes directrices - le paquet 1 orienté „clinique/ thérapie“, c'est de relativement peu pour ce qui est de l'utilité espérée, mais pas du tout pour la faisabilité estimée.

La classification critique établie avec la méthodologie utilisée ici d'une procédure Delphi en plusieurs étapes a révélé de grandes similitudes avec l'approche récemment adoptée par l'OMS pour classer par ordre de priorité la recherche sur les bactéries résistantes aux AB.

Conclusion et recommandations

Aujourd'hui déjà, la Suisse dispose d'importantes stratégies pour réduire la consommation d'antibiotiques, que ce soit avec les mesures prises par Swissnoso, l'ANQ¹¹, la fondation Sécurité des patients Suisse et le CHU de Genève pour monitorer infections de la plaie et infections urinaires d'origine hospitalière, ou avec l'enquête de prévalence des infections associées aux soins. Les deux associations professionnelles que sont la Swiss Society for Infectious Diseases et la Swiss Society for Microbiology étant sur le point d'achever la formulation de lignes directrices pour l'utilisation des AB, celles-ci pourront prochainement être intégrées a) aux recommandations actuellement à l'étude chez Swissnoso sur la gestion des pathogènes résistants dans les hôpitaux et b) au développement, également par Swissnoso, de modules pour le projet Antimicrobial Stewardship Program

8 Comprend: rigorous containment, vaccination, shared decision making, active surveillance (pour la définition: cf. Section 3.4 de ce rapport)

2 Comprend: incitations économiques pour de nouveaux AB, alignement des prix des AB à large spectre et spécifiques, amélioration de la structure informatique pour une surveillance active, meilleure concaténation interinstitutionnelle des données tout au long du traitement des patient-e-s (cf. Sections 5.1 et 5.2 de ce rapport).

10 Comprend: développement continu des directives sur la prescription d'AB, Point of care Tests, post-prescription feedback, responsable spécifique des AB dans chaque institution (cf. Section 3.4 de ce rapport).

11 ANQ: Association nationale pour le développement de la qualité dans les hôpitaux et les cliniques (Ndt)

Toutes ces pas font sens au vu des résultats de ces études et devraient être se poursuivre. Concernant les mesures d'isolement et de confinement, on peut de plus conclure des résultats de cette étude qu'il est judicieux d'intégrer des expert-e-s des sciences sociales et comportementales pour accroître l'efficacité des mesures de contrôle des infections.

Synthèse de l'évaluation des stratégies d'intervention par la procédure Delphi et effets de ces mêmes stratégies tels que rapportés dans la littérature scientifique amènent à recommander d'appliquer de manière plus intensive les trois stratégies les mieux classées suivantes:

1. **Utilisation accrue des „point of care“ tests.** Les principaux obstacles à une utilisation accrue de tests rapides (protéine C réactive ou test de procalcitonine PCT) résultent de leur coût. D'une part, le test de procalcitonine ne figure pas sur la liste des prestations de l'assurance maladie obligatoire; d'autre part, le rapport entre les prix de chacun de ces deux tests dans l'UE et en Suisse est en partie de 1:10. Aussi diverses interventions gouvernementales sont-elles souhaitables afin de rendre ces tests également financièrement abordables.
2. **Feedback immédiat sur la prescription d'AB:** instaurer cette mesure efficace de réduction de la consommation exige d'une part de créer préalablement les conditions informatiques nécessaires à cet effet, tout en sachant qu'il faut s'attendre à des difficultés, notamment dans le secteur ambulatoire (essentiel pour la prescription d'AB), du fait de l'hétérogénéité des systèmes. D'autre part, les acquis cognitivo-psychologiques devraient à l'avenir être mis en pratique dans ces feedbacks, ce qui n'a pas encore été le cas et ne l'est pas actuellement en Suisse dans le cadre des deux programmes nationaux de recherche consacrés à cette problématique.
3. **„Active Surveillance“:** l'introduction par l'OFSP d'une obligation de déclarer certains pathogènes résistants a constitué un premier pas en vue d'une identification limitée de la situation tant infectiologique qu'épidémiologique en lien avec des agents pathogènes. L'introduction de données actualisées dans un feedback immédiat sur la prescription d'AB impose toutefois d'élargir sensiblement cette base de données. Aussi une extension significative des prestations et des compétences d'anresis.ch¹² est-elle recommandée.

Deux autres mesures sont recommandées, d'une part parce qu'elles peuvent avoir un impact considérable sur le système de soins, et d'autre part parce qu'elle constituent un atout pour assurer la durabilité de ce qui a déjà été accompli.

4. **Vaccinations:** Il est recommandé de revoir et, cas échéant, d'étendre l'obligation pour le personnel des établissements sanitaires de se faire vacciner contre les agents bactériens et viraux, ces vaccinations constituant tout à la fois une mesure de protection de la santé au travail à l'encontre des pathogènes résistants et de contrôle de la présence d'éventuelles infections nosocomiales chez les patient-e-s. Une vaccination accrue de la population en général est également recommandée, mais devrait s'effectuer de préférence sur une base volontaire.
5. Cette quatrième recommandation (vaccination), comme aussi l'acceptation des mesures susmentionnées, ainsi que la promotion de la compliance des patient-e-s et la réduction de la demande d'AB par les patient-e-s nécessitent une **sensibilisation accrue de la population**, qui devrait se faire au moyen de campagnes médiatiques appropriées adressant des messages ciblés clairs à des publics bien définis par le biais de canaux ad hoc.

¹² anresis.ch: Centre suisse pour le contrôle de l'Antibiorésistance (Institut des maladies infectieuses, Berne) (NdT)